

УДК 616.018.2:612.017.1

А. А. АИВАЗЯН, А. М. ЗАВГОРОДНЯЯ, М. К. АБРАМЯН, С. А. ПАШИНЯН,
Г. Б. БАГДАСАРЯН, И. О. ГУЮМДЖЯН, Л. А. ОВСЕПЯНГУМОРАЛЬНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНОГЕНЕЗА
ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Изучение показателей клеточного (РБТ, РТМЛ, РАМ и ЦТТ) и гуморального (реакции Уанье и Кумбса, изучение отдельных классов иммуноглобулинов по Манчини и др.) иммунитета дают основание предполагать, что при ПБ имеются более значительные нарушения со стороны клеточного иммунитета, чем гуморального. Под влиянием различных антигенов значительно повышается процент бласттрансформирования лимфоцитов, снижается индекс миграции, отмечается агрегация макрофагов и цитотоксический эффект лимфоцитов больных ПБ на ткани-мишени. Отмечается резкое повышение ИГГ и понижение ИГА.

Анализ материала дает возможность предположить, что в генезе ПБ решающее значение имеет нарушение иммунологического гомеостаза. Истощение иммунологического контроля у ряда больных может привести к развитию амилоидоза или реже к коллагеновым болезням.

Достижения современной иммуногенетики за последние 10—15 лет в корне изменили наши представления о функции иммунной системы и ее значении в генезе наследственных болезней. Выяснилось, что основная функция иммунной системы заключается в контроле и обеспечении генетического постоянства организма — защиты его от генетически чужеродного, будь то микроб, вирус или генетически изменившаяся собственная клетка организма [7]. Этим подтвердилось важное значение нарушения иммунологического гомеостаза в развитии многих наследственных болезней, к числу которых относят и периодическую болезнь (ПБ).

Аутоиммунная концепция ПБ имеет больше сторонников [11, 15, 18], чем другие концепции (генетическая энзимопатия, дизэнцефальная, эндокринная и инфекционная). Однако некоторые ученые [13, 18], защищая эту концепцию, все же считают, что нет полной убежденности в аутоиммунной основе данной болезни.

Анализ литературы показал, что существующие иммунологические исследования при ПБ односторонни и относятся в основном к изучению гуморального иммунитета. Современная же иммунология отвергла старое понятие общей иммунореактивности, заменив ее точной и конкретной оценкой состояния клеточного иммунитета, связанного с деятельностью Т-лимфоцитов, ответственных за замедленный тип аллергии, и гуморального иммунитета, связанного с деятельностью В-лимфоцитов, ответственных за немедленный тип аллергии.

Мы поставили перед собой задачу комплексно изучить состояние гуморального и клеточного иммунитета при этой болезни.

За 1960—1975 годы нами изучено 782 случая ПБ (мужчин — 522 (67%), женщин—260 (33%). Семейственность встречалась в 26,1, переход от родителей в 8% случаев. Осложнение амилоидозом наблюдалось в 23,8, другими нефропатиями — в 1,2, переход в коллагенозы (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) — в 3,7% случаев. Абдоминальный вариант наблюдался в 59,8, торакальный — 6,6 и смешанный — в 33,7% случаев.

Нами установлены важные клинические проявления аллергизации организма при этой болезни (табл. 1).

Таблица 1
Клинические проявления аллергизации организма

Аллергические проявления	Кол-ч. исследований	Отклонения	
		число	%
Диффузные серозиты	782	782	100
Периодич. лихорадка	782	782	100
Суставной синдром	782	281	35,9
Отек Квинке и др.	782	72	9,2
Переход в амилоидоз	782	186	23,8
Переход в другие нефропатии	782	10	1,2
Переход в коллагенозы	782	29	3,7
Эффект десенсиб. методов лечения	653	554	84,7
Провокация приступов введением туберкулина и бруцеллина	82	23	28,0

У больных ПБ при изучении костного мозга отмечается значительное повышение иммунокомпетентных клеток (табл. 2).

Таблица 2
Некоторые клеточные элементы костного мозга при ПБ и других заболеваниях ($M \pm m$)

Заболевание	Кол-ч. больных	Плазматические клетки	Лимфоциты	Эозинофилы
ПБ	32	$4,2 \pm 1,04$	$10,3 \pm 0,5$	$3,5 \pm 1$
ПБ с амилоидозом	12	$6,2 \pm 1,02$	$10,8 \pm 1,05$	$3,8 \pm 0,4$
Коллагенозы	6	$5,8 \pm 0,83$	$11,8 \pm 0,66$	$11,8 \pm 0,23$
Здоровые	15	$0,8 \pm 0,16$	$6,8 \pm 0,12$	$1,3 \pm 0,27$

Изучение состояния гуморального иммунитета [1] показало, что при ПБ, в частности во время пароксизмов и обострений, повышается уровень аутоантител в крови (табл. 3), а уровень комплемента снижается (табл. 4).

Уровень ИГГ в сыворотке крови по методу Манчини [14] резко повышается, а ИГА снижается (табл. 5). О. М. Виноградова [4] обнаружила при ПБ депрессию всех означенных иммуноглобулинов (G, M, A),

Таблица 3

Гуморальные аутоантитела при ПБ

Реакция	Антиген	Колич. исследований	—	+	++	+++
Уанье	с лизатом эритроцитов с почечным антигеном контроль	563	27,2	25,7	44,8	2,3
		25	56,4 23	14,4 2	28,5 —	0,7 —
Кумбса	прямая непрямая контроль	147	65,3	32,0	2,7	—
		146	60,4	32,8	6,8	—
		30	30	—	—	—

Таблица 4

Титр комплемента при ПБ ($M \pm m$)

Стадия	Колич. исслед.	Титр	P*
Вне приступа	78	1:37,1	$\pm 5,1$ <0,01
Приступ	54	1:42,4	$\pm 3,7$ <0,001
ПБ, осложненная амилоидозом	21	1:71,6	$\pm 6,5$ <0,001
Контроль	20	1:15,5	$\pm 1,37$

* Во всех случаях сравнение проводилось с контролем.

а некоторые авторы [17] отмечают повышение уровня ИГМ без депрессии других иммуноглобулинов. В литературе часто встречаются противоречивые данные относительно других показателей гуморального иммунитета при ПБ.

Таблица 5

Отдельные классы иммуноглобулинов при ПБ в $мг\%$ ($M \pm m$)

Классы иммуноглобулинов	Контроль n=25	Вне приступа n=65	Приступ n=33
ИГГ	1265 $\pm$ 83,0	2400 $\pm$ 129,4	2900 $\pm$ 179
P		<0,001	<0,001
ИГМ	137 $\pm$ 1,1	165 $\pm$ 11,0	178 $\pm$ 7,0
P		<0,01	<0,05
ИГА	218 $\pm$ 5,0	182,5 $\pm$ 4,2	197,5 $\pm$ 8,2
P		<0,01	<0,01

Примечание. P во всех случаях сравнивали с контролем.

Нами установлено, что при ПБ имеется более резкое нарушение состояния клеточного иммунитета. У больных ПБ под влиянием различных антигенов значительно повышается процент бласттрансформированных лимфоцитов, возникает подавление реакции миграции лейкоцитов (табл. 6) и отмечается агрегация макрофагов (табл. 7).

Изучение цитотоксического действия лимфоцитов (ЦТТ) проведено по методике Розеау и др. [16] у 12 больных ПБ, одного больного с ревматоидным артритом, одного с хроническим холециститом и у 5 доноров

Таблица 6

Сравнительные показатели РБТ и РТМА при ПБ и коллагенозах ($M \pm m$)

Антигены	З а б о л е в а н и е							
	РБТ				РТМА			
	доноры (n=20)	ПБ (n=247)		коллагено- зы (n=41)	доноры (n=12)	ПБ (n=233)		коллагено- зы (n=36)
		вне при- ступа	приступ			вне при- ступа	приступ	
Контроль без антигена	0	$2,8 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,5$	1,0	1,0	1,0	1,0
Стрептококковый	0	$9,18 \pm 0,8$	$11,47 \pm 1,3$	$9,2 \pm 0,9$	1,0	$0,44 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,06$	$0,31 \pm 0,06$
Почечный	0	$5,23 \pm 0,7$	$9,12 \pm 0,9$	$7,3 \pm 0,7$	1,0	$0,56 \pm 0,07$	$0,47 \pm 0,08$	$0,59 \pm 0,08$

Таблица 7

Реакция агрегации макрофагов при ПБ

Заболевание	А н т и г е н			
	стрептококковый		почечный	
	количество исследований			
	всего	положит. (%)	всего	положит. (%)
ПБ	226	69,91	182	56,60
ПБ, осложненная амилоидозом	30	63,33	23	60,87
Коллагенозы	22	68,18	17	47,06
Другие заболевания	34	50	32	39,37

(табл. 8). Данная методика является более адекватным тестом для изучения состояния клеточного иммунитета, так как токсическое действие возникает только при непосредственном контакте лимфоцитов с тканями-мишенями спустя 48—96 часов. В качестве тканей-мишеней нами использовались почечная, печеночная и надпочечниковая ткани 8—10-недельных эмбрионов человека.

Лимфоциты больных ПБ (11 из 12) оказали подавляющее действие на рост клеток эмбрионов, тогда как лимфоциты доноров такого эффекта почти не оказывали. Лимфоциты больного ревматоидным артритом оказали действие, подобное лимфоцитам больных ПБ, тогда как лимфоциты больного с хроническим холециститом не вызывали заметного подавляющего действия. О. М. Виноградова установила повышение ЦТТ лимфоцитов у 3 из 7 больных ПБ [4].

Таблица 8

Цитотоксическое действие лимфоцитов доноров и больных ПБ
на эмбриональные ткани-мишени

Метод воздействия	Почка		Печень		Надпочечник	
	колич. экспл.	угнет. роста (в %)	колич. экспл.	угнет. роста (в %)	колич. экспл.	угнет. роста (в %)
Интактная ткань	78	25,64	107	23,70	62	17,74
Лимфоциты доноров	8	12,50	18	22,23	14	21,43
Лимфоциты больных ПБ	26	76,98	51	56,86	17	82,35

При сопоставлении некоторых показателей клеточного и гуморального иммунитета (табл. 3, 6, 9) с клиническими проявлениями ПБ установлено, что показатели нарушения клеточного иммунитета лучше коррелируют с активностью и продолжительностью болезни, чем показатели гуморального иммунитета, более выражена дисфункция клеточного, чем гуморального иммунитета.

Таблица 9

Ранговая корреляция между показателями клеточного и гуморального иммунитета при ПБ

Показатели	Неосложненная ПБ				ПБ, осложненная амилоидозом		
	РБТ и реакция Уанье		РБТ и глобулинов. фракция		РБТ и реакция Уанье	РБТ и глобул. фракция	РТМЛ и γ -глобул. фракция
	вне приступа	приступ	вне приступа	приступ			
п	59	40	48	37	10	15	15
	0,39	0,92	0,59	0,42	0,86	0,71	0,5
р	<0,01	<0,01	<0,01	=0,01	<0,01	<0,01	=0,05

Приведенные данные дают основание предположить, что нарушение деятельности клеточного иммунитета играет более важную роль в генезе ПБ, чем гуморального. Невыраженность и неопределенность изменений критериев гуморального иммунитета, а также существующая неуверенность ряда исследователей в аутоиммунной основе ПБ может быть связана с этим обстоятельством. Преобладающее значение нарушения клеточного иммунитета в генезе ПБ говорит в пользу аутоиммунной природы этой болезни, поскольку хронический аутоиммунный процесс протекает преимущественно при наличии нарушения именно этой формы иммунного ответа.

Предположение о том, что агрессия Т- и В-лимфоцитов играет решающую роль в генезе ПБ, подтвердилось и тем, что лечение 20 больных ПБ антилимфоцитарным иммуноглобулином (от 15 до 50 мг ежедневно внутримышечно) вызывало полное прекращение пароксизмов у

17 больных, которые возобновились с прежней интенсивностью после прекращения курса лечения (у 6 непосредственно, а у других спустя 2—3 месяца).

Анализ изложенного материала дал основание выдвинуть новое предположение о патогенезе ПБ, согласно которому развитие этой болезни связано с генетически обусловленным (первичным) иммунодефицитным состоянием и ослаблением иммунологического контроля.

Данное предположение основано, в первую очередь, на том, что патологический ген при ПБ передается по аутосомно-рецессивному типу наследования [3, 18], а в генезе болезни решающее значение имеет нарушение клеточного иммунитета и агрессия Т-лимфоцитов. Об этом говорит также значительная депрессия ИГА при ПБ, что характерно многим генетически иммунодефицитным заболеваниям (атаксия, телеангиоэктазия, различные гипогамма-глобулинемии и пр.).

Важным доказательством обоснованности этого предположения мы считаем также весьма частый переход ПБ в амилоидоз. В последние годы с помощью более совершенных методов исследования доказано, что в основе ультраструктуры амилоидных фибрилл при ПБ, как и при первичном и вторичном амилоидозе другого происхождения, лежат иммуноглобулиновые цепи, на которых осаждается фибриноген в результате неспецифического связывания [9, 12 и др.]. Доказана иммунологическая общность амилоидоза при ПБ и вторичном амилоидозе [2, 19]. Означенная информация отвергла обменную концепцию амилоидоза при ПБ [4, 10], подтвердив его иммунологическую природу. Доказано также, что основные фракции амилоидоза синтезируются и секретируются дисфункциональными клетками РЭС в связи с нарушением внутриклеточных ферментных процессов [7]. Современная иммуногенетика [7] дает основание предполагать, что означенная ферментопатия вторична и связана при ПБ с ослаблением иммунологического контроля.

Последовательность развития патологических процессов при ПБ представляется нами следующим образом. Генетически обусловленное невыраженное иммунодефицитное состояние приводит к ослаблению иммунологического контроля, что ведет к увеличению количества генетически измененных клеток-мутантов. В ответ на это иммунокомпетентная система вырабатывает гораздо больше Т- и В-лимфоцитов для обезвреживания организма от генетически чужеродного. Однако в определенный период возникает «иммунологическая ошибка» с образованием направленных против собственных здоровых клеток дисфункциональных сенсibilизирующих Т- и В-лимфоцитов с аутоаллергизацией организма и развитием пароксизмальных серозитов. Нестойкое иммунологическое равновесие организма при ПБ обычно поддерживается деятельностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса с помощью выделения адаптационных гормонов (глюко- и минералокортикоиды). Однако ввиду врожденной или приобретенной гиперчувствительности и лабильности гипоталамических центров под влиянием внешних или внутренних повреждающих факторов (стрессов по Селье), час-

то нарушается данная адаптация и возникают периодические аллергические серозиты с высоким термоневрозом.

В ряде случаев истощение иммунологического контроля ведет к углублению мутационной энзимопатии и возникновению дисфункциональных клеток РЭС и амилоидоза.

В ы в о д ы

1. При ПБ наблюдается более выраженное нарушение клеточного иммунитета, чем гуморального.

2. В патогенезе ПБ, возможно, решающее значение имеет генетически обусловленное иммунодефицитное состояние и ослабление иммунологического контроля.

3. Истощение иммунологического контроля у ряда больных может привести к развитию амилоидоза или реже к коллагеновым болезням.

4. Предлагаемая концепция лучше, чем другие, объясняет основные клинические, иммунологические, биохимические, эндокринные и другие проявления ПБ.

Кафедра госпитальной терапии
Ереванского медицинского института

Получила 12/VI 1976 г.

Ա. Ա. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Ա. Մ. ԶԱՎԱՐՈՒՅԱՅԱՆ, Մ. Կ. ԱՐՄԱՀԱՄՅԱՆ,
Ս. Ա. ՓԱՇԻՆՅԱՆ, Հ. Բ. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ, Ի. Հ. ԳՈՒՅՈՒՄՋՅԱՆ, Լ. Ա. ՀՈՎՍԵՓՅԱՆ

ՊԵՐԻՈՂԻԿ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՀՈՒՄՈՐԱԼ ԵՎ ԲԶԶԱՅԻՆ
ԻՄՈՒՆՈԳԵՆԵՏԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրված է պերիոդիկ հիվանդության 782 դեպք: Հիվանդների 28,7%-ի մոտ հայտնաբերված են բարդություններ, այդ թվում ամիլոիդոզով—23,8%, այլ նեֆրոպատիաներով—1,2%, կոլագենային հիվանդություններով—3,7%:

ԵԶԱ նշանակալից դեպքերի, բնական իմունիտետի խանգարման վճռական նշանակությունը ախտածագման գործում, ինչպես նաև հիվանդության հաճախակի անցումը ամիլոիդոզային հիվանդությունների, թույլ են տալիս ենթադրելու, որ պերիոդիկ հիվանդության հիմքում ընկած է ժառանգական (առաջնային) իմունոդեֆիցիտ վիճակը և իմունոլոգիական հսկողության թուլացումը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абрамян М. К., Завгородняя А. М. Материалы I съезда терапевтов Армении. Ереван, 1974, стр. 24.
2. Айвазян А. А. Дисс. докт. Ереван, 1966.
3. Аракелов Г. М. Дисс. канд. Ереван, 1975.

4. Виноградова О. М. Периодическая болезнь, М., 1973.
5. Завгородняя А. М., Абрамян М. К. Труды ЕрМИ. Ереван, 1974, стр. 71.
6. Завгородняя А. М., Гуюмджян И. О. Иммунологический сборник ЕрМИ. Ереван, 1976.
7. Burnet M. Клеточная иммунология. М., 1971.
8. Christensen H. E. Acta Path. et Microbiol. Scand. 1960, 50, 1, 29.
9. Franklin E. C. et al. Adv. Immunol., 1972, 15, 249.
10. Frensdorff A. et al. Clinic. Chim. Acta, 1964, 10, 106.
11. Heller H. et al. Arch. and. Rheumat., 1967, 43, 227.
12. Husby. Nature, 1973, 244, 10.
13. Mamou H. Vie med., 1970, 51, 2159.
14. Mancini G. et al. Immunochemistry, 2, 235, 1965.
15. Reimann H. Diseases periodiques. Philadelphia, 1963.
16. Roseau N. и. Moon H. D. J. Nat. cancer. Inst., 1961, 27, 471.
17. Schwabe A. D. and Peters R. S. Medicine (Baltimor), 1974, 53, № 6, 453.
18. Sohar E. et al. Am. J. Med., 1967, 43, 227.
19. Tugan N. A. Ann. Int. Med., 1958, 48, 885.